

# Insulinoma: a propósito de um caso clínico com revisão da literatura

## *Insulinoma: Case report and review of the literature*

Ramiro Carvalho\*, F. Branquinho\*, N. Alves\*\*, S. Aparício\*\*\*, F. Rocha Pires<sup>§</sup>, L. Dutschmann\*

### Resumo

O Insulinoma é um tumor endócrino do pâncreas, raro, com origem nas células  $\beta$ , que segregam ectopicamente insulina, o que resulta em hipoglicémia. Ocorre em indivíduos entre os 40 e 50 anos. A clínica deve-se ao efeito da hipoglicémia no sistema nervoso central (SNC). São geralmente de dimensões pequenas ( $\geq 90\%$  são  $\leq 2$  cm), únicos (90%) e apenas 5-15% são malignos. Localizam-se maioritariamente no pâncreas, com distribuição equitativa pela cabeça, corpo e cauda.

O diagnóstico desta entidade depende da correlação entre os dados clínico-laboratoriais e os exames imagiológicos usados para a localização do tumor primitivo.

Os autores descrevem um caso de um homem de 57 anos, com episódios de neuroglicopénia confirmada desde os seus 50 anos, que se manifestava por tonturas, sudorese, cefaleias e confusão mental. A prova de jejum de 72 horas revelou níveis de insulina e péptido-C sugestivos de Insulinoma. A RMN e a arteriografia selectiva revelaram um nódulo de 2cm na cauda do pâncreas. A ecografia, TC e cintigrafia com octreoscan não foram úteis.

Foi feita a ressecção cirúrgica do tumor, sendo a insulinémia na colheita de sangue da veia esplénica pré- ressecção de 5410 mcU/ml e após a ressecção de 186 mcU/ml.

Fez-se o diagnóstico histológico de Insulinoma benigno com evolução clínica favorável e normalização da sintomatologia e laboratório.

Palavras chave: Insulinoma, hipoglicémia.

### Abstract

*Insulinoma is a rare endocrine tumour of the pancreas derived from  $\beta$  cells that ectopically secrete insulin, which results in hypoglycaemia. The average of occurrence is in persons 40 to 50 years old. The most common symptoms are due to the effect of the hypoglycaemia on the central nervous system.*

*Insulinomas are generally small ( $\geq 90\%$  are  $\leq 2$  cm), usually not multiple (90%), and only 5 to 15% are malignant. They almost invariably occur only in the pancreas, distributed equally in the pancreatic head, body and tail.*

*Diagnosis relies on clinical features along with laboratory tests and imaging investigations to aid in localization.*

*We report a case of a 57 year old man, who had since his 50 years, episodes of neuroglycopenia, which manifested by dizziness, sweating, headache and confusion. A 72 h fast test, serum levels of insulin and C-peptide strongly suggested insulinoma.*

*Preoperative tumour localization was achieved by means of MRI and selective angiography that revealed a 2 cm nodule in the tail of the pancreas; ultrasonography (US), computed tomography and Octreoscan were not helpful.*

*Surgical resection was performed and splenic vein blood sample showed insulin levels of 5410 mcU/ml and 186 mcU/ml respectively, before and after tumour extraction.*

*Histopathology was consistent with the diagnosis of benign Insulinoma.*

*There was a favourable clinical evolution, with complete normalization of the clinical symptoms and laboratory.*

*Key words: Insulinoma, hypoglycaemia.*

### INTRODUÇÃO

O insulinoma, ou tumor das células beta do pâncreas, caracteriza-se pelo aparecimento de sinais e sintomas decorrentes de hipoglicémias secundárias a uma hipersecreção de insulina não controlada.<sup>1</sup> É típica a tríade de Whipple: hipoglicémia induzida pelo jejum com glicémia  $< 45$  mg/dl e resolução rápida das queixas pela administração de glicose.<sup>1</sup> A sua incidência é de cerca de dez casos por milhão de habitantes.<sup>2</sup> É habitual o seguimento em consultas externas de outras especialidades antes de se chegar a um diagnóstico definitivo.

\*Serviço de Medicina

\*\*Serviço de Gastrenterologia

\*\*\*Serviço de Anatomia Patológica

<sup>§</sup>Serviço de Cirurgia Geral

Serviço de Medicina II do Hospital Fernando Fonseca

Recebido para publicação a 23.05.08

Aceite para publicação a 29.07.09

## QUADRO I

## Prova de jejum prolongado

Hora	Glicémia mg/dL (≥ 40 mg/dL)	Insulinémia µU/mL (≤ 6 µU/mL)	Péptido-C ng/mL (≤ 0,9 ng/mL)	Insul/glico (< 0,3)
9h30	101	4,8	1,5	0,047
10h30	62	19,3	3,4	0,31
13h30	38	46,5	4,4	1,20

## CASO CLÍNICO

Homem de 57 anos, com hábitos etílicos e tabágicos não quantificados. Referia, desde há sete anos, episódios de perda de memória, desorientação, comportamento bizarro, sudorese, tremores e convulsões generalizadas, pelo que efectuou Electroencefalograma, Tomografia Computorizada e Ressonância Magnética Nuclear crâneo-encefálica que foram normais. Iniciou difenilhidantina, sem melhoria clínica. Por alteração das provas de função hepática, em análises de rotina foi referenciado à consulta de Gastreenterologia do nosso Hospital, onde é detectada uma glicemia em jejum de 40 mg/dl. Foi admitido no serviço de Medicina II para investigação etiológica da hipoglicémia.

No exame físico não apresentava alterações relevantes, sendo o exame neurológico normal. Durante o internamento objectivaram-se múltiplos episódios de hipoglicémia.

Do estudo laboratorial destaca-se:

- Hemograma, função renal, função tiroideia, ionograma, cortisol e doseamento das hormonas hipofisárias dentro dos valores laboratoriais considerados normais;
- AST/ALT 29/45 U/L; FA 97 U/L; G-GT 283 U/L;
- Gastrinémia 76 pg/mL; calcitonina 15 pg/mL e tiroglobulina 5,9 ng/mL;

Foi feita a prova de jejum das 72 horas que revelou níveis de insulina e péptido-C sugestivos de Insulinoma (*Quadro I*).

Foram excluídas outras causas de hipoglicémias em jejum, nomeadamente a administração exógena de insulina e/ou fármacos, ingestão de sulfonilureias ou tumores secretores de factores de crescimento *insulina-like*.

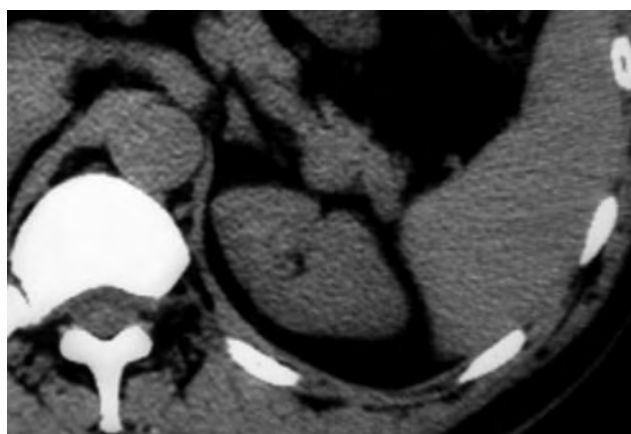
A ecografia, a TC abdominal e a cintigrafia com Octreoscan foram inconclusivas. A RMN e a angio-TC abdominal (*Fig. 1 e 2*) mostraram uma formação nodular com cerca de 2 cm de diâmetro na cauda

do pâncreas. A arteriografia do tronco celíaco demonstrou um nódulo vascularizado na cauda do pâncreas (*Fig. 3*).

Foi submetida a uma pancrea-tojejunostomia (enucleação e excisão do tumor), com localização intra-operatória por palpação e ecografia (*Fig. 4*). A insulinémia na colheita de sangue da veia esplênica era na pré-ressecção

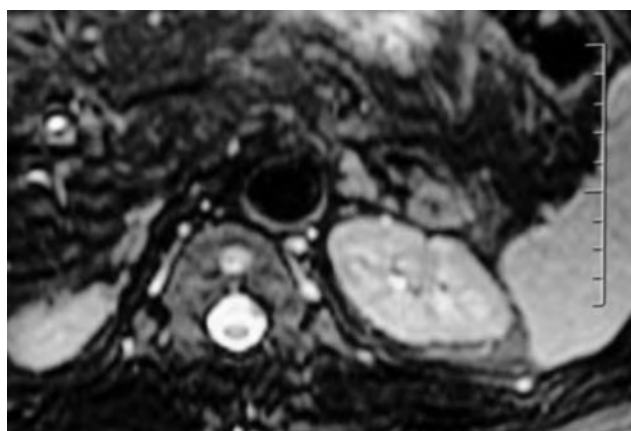
de 5410 mcU/ml e após a ressecção de 186 mcU/ml. Pós-operatório decorreu sem intercorrências.

Fez-se o diagnóstico histológico de Insulinoma benigno da cauda do pâncreas (*Fig. 5, 6 e 7*), com



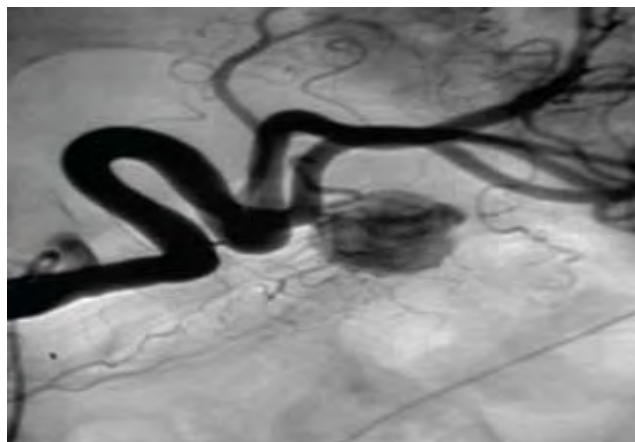
Nódulo na face posterior da cauda do pâncreas.

FIG. 1



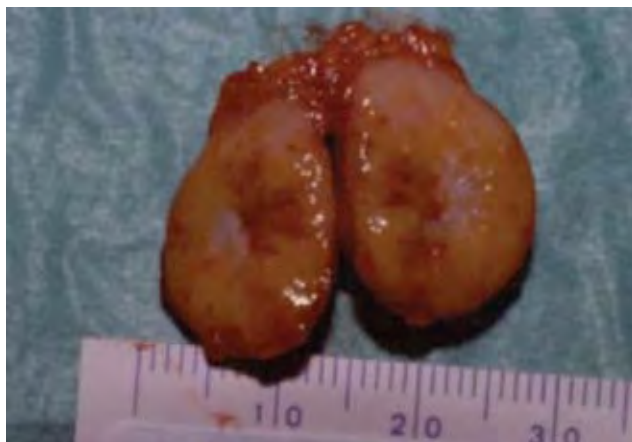
RMN: definição de nódulo pancreático.

FIG. 2



Arteriografia selectiva da artéria esplênica, mostrando vascularização tumoral.

FIG. 3



Aspecto macroscópico do nódulo.

FIG. 4

evolução clínica favorável e normalização da sintomatologia e laboratório.

## DISCUSSÃO

Os tumores pancreáticos de células  $\beta$  provocam hipoglicemias que podem ser sintomáticas pela hipersecreção não controlada de insulina. Os tumores mais frequentes são os gastrinomas, seguidos pelos insulinomas.<sup>3</sup>

O insulinoma é um tumor neuroendócrino raro (4 casos/1.000.000/ano), maioritariamente de localização intrapancreática, com idade média de apresentação aos 47 anos e com predomínio do sexo feminino (1,4:1).<sup>4</sup> São geralmente lesões solitárias, podendo no entanto ser múltiplas em 10% dos casos.<sup>2</sup> As lesões são pequenas, com um diâmetro inferior a 2 cm em 90% e 1,3 cm em 50% dos doentes.<sup>4</sup> A maioria é benigna. O carácter maligno com disseminação aos gânglios linfáticos locais ou hepática ocorre em apenas 10%.<sup>4</sup> O insulinoma pode estar em relação com a Neoplasia Endócrina Múltipla (MEN I) em 7,6% dos casos ou a Síndrome de Wermer (hiperparatiroidismo, tumor de células do pâncreas e tumor da hipófise).<sup>5</sup> Após a excisão cirúrgica bem sucedida, a sobrevida a longo-prazo é de 88% aos 10 anos, com elevado risco de recorrência nos doentes com MEN-1.<sup>4</sup>

Os sintomas, consequência da hipoglicemia secundária à secreção excessiva e não controlada de insulina, podem ser divididos em duas categorias: neuroglicopénicos (alterações do comportamento,

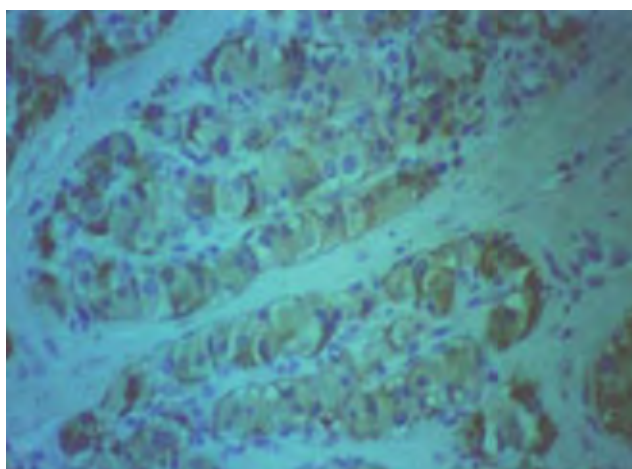


Imagem de microscopia óptica - técnica imunohistoquímica com Ac-anti-insulina marcados com peroxidase, revelando grânulos intracitoplásmicos nas células  $\beta$ , contendo insulina.

FIG. 5

confusão mental, alterações visuais, fadiga, convulsões e perda de consciência) e neurogênicos (fome, sudorese, parestesias, ansiedade, tremores, palpitações), com claro predomínio do primeiro grupo. Os doentes com insulinoma, têm frequentemente outros diagnósticos prévios, sobretudo neurológicos (epilepsia, etc.) e/ou psiquiátricos, decorrendo em média 2 anos entre o início das manifestações clínicas e o diagnóstico exacto.<sup>6</sup>

Este diagnóstico é sugerido pela tríade de Whipple (hipoglicemia induzida pelo jejum com glicé-



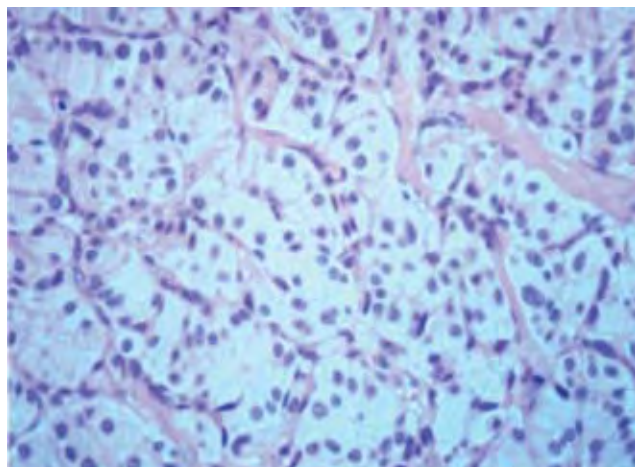


Imagem de microscopia óptica - células  $\beta$ , com núcleo ovóide e citoplasma eosinofílico, sem mitoses, agrupadas em trabéculas.

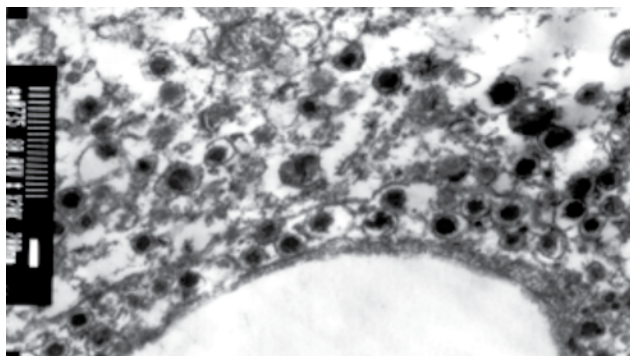
FIG. 6

#### QUADRO II

##### Critérios de diagnóstico de insulinoma após jejum de 72 h

Doseamento	Concentração
Glicémia ( $\geq 40$ mg/dL)	$\leq 45$ mg/dL
Insulinémia ( $< 6$ $\mu$ U/mL)	$\geq 6$ $\mu$ U/mL
Péptido C plasmático ( $< 0,2$ mmol/L)	$\geq 0,2$ mmol/L
Proinsulinémia ( $\leq 20\%$ da insulinémia total)	$\geq 30\%$ do valor de insulinémia após jejum nocturno
Sulfonilureia plasmática	Negativa
$\beta$ -hidroxibutirato plasmática ( $> 2,7$ mmol/L)	$\leq 2,7$ mmol/L
Alteração da glicemia com 1 mg glucagon administrado ( $< 25$ mg/dl)	$\geq 25$ mg/dl aos 30 minutos

mia  $< 45$  mg/dl e resolução rápida das queixas pela administração de glicose) e confirmado em 98% dos casos pela prova de jejum (em meio hospitalar, com doseamentos repetidos da glicémia e insulinémia até 72h)<sup>2</sup> (Quadro II). Na investigação deve-se ponderar a possibilidade de hipoglicémia secundária a uma alteração do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (hipopituitarismo, doença de Addison), administração de insulina exógena, fármacos (sulfonilureias, álcool, pentamidina, quinidina, propranolol, haloperidol,



Microscopia electrónica - células  $\beta$  Com grânulos contendo insulina.

FIG. 7

#### QUADRO III

##### Relação entre a técnica imagiológica e a % de sensibilidade diagnóstica de insulinoma

Técnica Imagiológica	Sensibilidade diagnóstica
ECO/TC/RMN abdominal	17-64%
Cintigrafia com octreoscan	$\downarrow$
Eco-endoscopia pré-operatória	80-85% (cabeça e corpo)
Cateterismo selectivo da veia porta com doseamentos	75%
Arteriografia selectiva do tronco celiaco e seus ramos com doseamentos	90%
Ecografia pancreática intra-operatória	$\geq 90\%$

salicilatos, sulfonamidas), situações clínicas críticas (sépsis, insuficiência hepática grave, cirrose, insuficiência renal, ICC, choque).<sup>7</sup>

A localização do tumor é fundamental, sendo realizada por técnicas imagiológicas combinadas com doseamentos selectivos, que actualmente permitem identificá-lo em 90% dos casos (Quadro III). Recomenda-se actualmente a TC de elevada definição para localizá-lo, ficando a Eco-endoscopia pré-operatória reservada para os Insulinomas do pâncreas proximal. Os outros métodos imagiológicos ficam reservados para as situações em que a TC é inconclusiva. A avaliação imagiológica pré-operatória combinada com a ecografia intra-operatória permite a localização exacta

destes tumores em mais de 95% dos doentes.<sup>6</sup>

A recessão cirúrgica (laparoscópica ou por laparotomia) é o tratamento de escolha e é habitualmente curativo. Visto que a maioria destes tumores são de natureza benigna, a percentagem de cura ronda os 75-98%, com o prognóstico a depender do estágio de apresentação e/ou se a recessão completa foi conseguida.<sup>6</sup>

Podem ser usadas diversas técnicas consoante o tamanho e a localização da lesão – enucleação, pancreatetectomia distal, pancreatoduodenectomia, pancreatetectomia escalonada. A enucleação laparoscópica é actualmente o método preferido.<sup>6</sup> O tratamento médico (diazóxido, acessoriamente octreótido e corticóides) destina-se apenas aos casos de insulinoma oculto ou como medida paliativa nos doentes inoperáveis.<sup>8</sup> ■

## Bibliografia

1. Piziali VK, Cryar AK, Rubin E. Hypoglycemic Disorders. New England J Med 1995; 332:1144-1152.
2. Boukhan MP et al. Localization of insulinoma. Arch Surg 1999; 134:818-823.
3. Le Roith D. Tumor- Induced hypoglycaemia. N Engl J Med 1999;341: 757-758.
4. Service FJ, McMahon MM e tal. Functioning Insulinoma- incidence, recurrence and long-term survival of patients: a 60 year study. Mayo Clin Proc 1991;66:711-719.
5. Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia. Horm Res 2001;56(1):67-72.
6. O.N.Tucker, P.L.Crotty et al. The management of insulinoma. British Journal of Surgery 2006; 93:264-275.
7. Service FJ Classification of hypoglycemia disorder. Endocrinol Metab. Clin North Am 1999; 28(3):501-517.
8. Steven W. J. Lamberts, M.D., PhD., Aart-Jan van der Lely, M.D., PhD., Wouter de Hender, M.D., PhD., and Leo J. Hofland, PhD. Drug therapy; Octreotide lmbus. New England. J Med 1996;334:246-254.

# ○ PODER

## DA EFICÁCIA<sup>1</sup>

## DA PROTECÇÃO<sup>2</sup>

## DA TOLERABILIDADE<sup>3</sup>



**5/160**  
**EXFORGE®**  
amlodipina/valsartan

**O PODER DE CONTROLAR**

**Exforge® 5mg/80 mg comprimidos revestidos por película, Exforge® 5mg/160 mg comprimidos revestidos por película.** Apresentação: Exforge: amlodipina e valsartan 5 mg/80 mg e 5mg/160 mg, comprimidos revestidos por película. **Indicações/Posologia:** tratamento da hipertensão essencial em doentes cuja pressão arterial não esteja adequadamente controlada com amlodipina ou valsartan em monoterapia. A dose recomendada de Exforge é de um comprimido por dia (5 mg de amlodipina e 80 mg de valsartan ou 5mg de amlodipina e 160 mg de valsartan). **Contra-indicações:** hipersensibilidade a qualquer um dos componentes de Exforge. Compromisso hepático grave, cirrose biliar ou colestase. Compromisso renal grave (TFG<30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) e doentes a fazer diálise. Segundo e terceiro trimestres de gravidez. **Advertências e precauções especiais de utilização:** risco de hipotensão em doentes com depleção do volume e/ou de sódio. A medicação concomitante com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outros fármacos que possam aumentar os níveis de potássio (heparina, etc.) deve ser usada com precaução e com monitorização frequente dos níveis de potássio. Não estão disponíveis dados sobre a utilização em doentes com estenose da artéria renal unilateral ou bilateral, ou após transplante renal recente. Deve ter-se precaução ao administrar a doentes com compromisso hepático ou perturbações obstrutivas das vias biliares. Recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio e da creatinina em caso de compromisso renal moderado. Doentes com hiperaldosteronismo primário não devem ser tratados com valsartan. Em doentes com insuficiência cardíaca grave cuja função renal possa depender da actividade do sistema renina-angiotensina, o tratamento com IECAs e ARAIs foi associado a oligúria e/ou urémia progressiva e (em casos raros) a insuficiência renal aguda e/ou morte. Foram notificados quadros semelhantes com valsartan. Em doentes com insuficiência cardíaca de etiologia não-isquémica das classes III e IV da NYHA, a amlodipina foi associada a um aumento de notificações de edema pulmonar apesar da ausência de diferença significativa na incidência de agravamento da insuficiência cardíaca, em comparação com o placebo. Tal como com todos os outros vasodilatadores, deve ter-se um cuidado especial em doentes com estenose das válvulas aórtica ou mitral ou com cardiomiopatia hipertrofica obstrutiva. Recomenda-se precaução na condução e manipulação de máquinas. Os Antagonistas dos Receptores da Angiotensina II (ARAI) não devem ser iniciados durante a gravidez. A não ser em situações em que a manutenção da terapêutica com ARAII seja considerada essencial, nas doentes que planeiem engravidar o tratamento deve ser alterado para anti-hipertensores cujo perfil de segurança durante a gravidez esteja estabelecido. Quando é diagnosticada a gravidez, o tratamento com ARAII deve ser interrompido imediatamente e, se apropriado, deverá ser iniciada terapêutica alternativa. A terapêutica com Exforge não está recomendada durante o aleitamento. Não está recomendado em doentes com idade inferior a 18 anos. Em doentes idosos é necessária precaução ao aumentar a posologia. **Interações:** É aconselhável a monitorização dos níveis plasmáticos

de potássio quando for utilizado em associação com suplementos de potássio, diuréticos poupadores de potássio, substitutos do sal contendo potássio ou outras substâncias que possam aumentar os níveis de potássio. Um estudo em doentes idosos demonstrou que o diltiazem inibe o metabolismo da amlodipina, provavelmente via CYP3A4 (a concentração plasmática aumenta aproximadamente 50% e o efeito da amlodipina aumenta). Não pode ser excluída a possibilidade de inibidores mais potentes do CYP3A4 (i.e. cetoconazol, itraconazol, ritonavir) poderem aumentar a concentração plasmática da amlodipina em maior extensão do que o diltiazem. A administração concomitante de indutores do CYP3A4 (agentes anticonvulsivantes [ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, fosfenitoína, primidona], rifampicina, Hypericum perforatum) pode levar à redução das concentrações plasmáticas de amlodipina pelo que está indicada a monitorização clínica. Apesar da falta de experiência sobre o uso concomitante de valsartan e lítio, esta associação não é recomendada. Caso a associação seja necessária está recomendada a monitorização cuidadosa das concentrações séricas de lítio. Quando os antagonistas da angiotensina II são administrados simultaneamente com AINES pode ocorrer a atenuação do efeito anti-hipertensivo. Adicionalmente, a utilização concomitante de antagonistas da angiotensina II e AINES pode levar a um aumento do risco de degradação da função renal e a um aumento dos níveis plasmáticos de potássio. Assim, é recomendada a monitorização da função renal no início do tratamento, assim como hidratação adequada do doente. **Efeitos indesejáveis:** os efeitos indesejáveis mais frequentes são: nasofaringite, influenza, cefaleias, edema periférico, edema, edema depressivo, edema facial, fadiga, rubor, astenia, rubor cutâneo passageiro, edema periférico, um efeito secundário reconhecido para a amlodipina, foi normalmente observado com menor incidência em doentes que receberam a associação amlodipina/valsartan do que nos que receberam amlodipina isoladamente. **Efeitos indesejáveis relatados nos ensaios clínicos com amlodipina em monoterapia, independentemente da sua relação causal com a medicação em estudo, são:** mais frequentemente: vômitos; menos frequentemente: alopecia, alterações do trânsito intestinal, dispepsia, dispnéia, rinite, gastrite, hiperplasia gengival, ginecomastia, hiperglicemia, impotência, aumento da frequência urinária, leucopenia, mal-estar, alterações de humor, mialgia, neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, trombocitopenia, vasculite, angioedema e eritema multiforme. **Efeitos indesejáveis notificados em ensaios clínicos com valsartan em monoterapia, independentemente da sua relação causal com a medicação em estudo, são:** infecções virais, infecções do trato respiratório superior, sinusite, rinite, neutropenia, insónia; podem ocorrer alteração da função renal, especialmente em doentes tratados com diuréticos ou em doentes com compromisso renal, angioedema e hipersensibilidade (vasculite, doença do soro). **Regime de participação: Escalão B.** Para mais informações deverá contactar o titular da AIM e/ou o representante local do titular da AIM. Medicamento sujeito a receita médica. EXF\_JEC\_2006\_10\_5\_80\_160\_V\_3

**NOVARTIS**

Sede Social: Rua do Centro Empresarial, Edifício 8, Quinta da Beloura, 2710-444 Sintra  
Contribuinte PT N.º 500 063 524 • Sociedade Anónima Capital Social €2.400.000  
C.I.R.C.S. N.º 11910/970429  
www.novartis.pt

1. Adaptado de Alleman et al. J. Clin Hypertens 2008; 10: 185-94.
2. Sawada T, et al. Eur Heart J 2009; 30:2461-9.
3. Philipp et al. Clinical Therapeutics 2007; 29(4): 563-580.